

## 移植骨の骨形成に及ぼすメバスタチンの効果

著者	菅崎 将樹
号	28
学位授与番号	253
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/36399">http://hdl.handle.net/10097/36399</a>

氏 名（本籍）：菅 崎 将 樹

学 位 の 種 類：博 士（歯 学） 学 位 記 番 号：歯 博 第 2 5 3 号

学位授与年月日：平成15年3月24日 学位授与の要件：学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻：東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯学臨床系専攻

学 位 論 文 題 目：移植骨の骨形成に及ぼすメバスタチンの効果

論文審査委員：（主査）教授 越 後 成 志

教授 篠 田 壽 教授 高 橋 信 博 教授 五十嵐 薫

## 論 文 内 容 要 旨

高脂血症治療薬として使用されているスタチン類の多くに、骨形成を促進する作用があることが報告されている。本研究では、スタチン類の1つであるメバスタチンが、移植骨の骨形成にどのような効果を及ぼすかについて検討した。

生後7週齢の近交系マウス（MRL/MpJ）計80匹を使用した。ドナーマウスから両側脛骨を摘出し、近遠心の骨幹端部を除去したのち、レシピエントマウスの左右側背部皮下に移植した。各移植骨には浸透圧ミニポンプをおおのの接続し、一侧の移植骨には10 $\mu$ M メバスタチンを、他側には対照として生理食塩水を持続的に局所投与した。投与期間は1週間から4週間とした。実験終了後に移植骨を摘出し、パラホルムアルデヒド溶液で固定、EDTAで脱灰後、パラフィン包埋し、一定部位より横断組織標本を作製した。ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（TRAP）染色、アザン染色等を施したのち、組織学的な検索を行った。

メバスタチンを投与した骨では外骨膜側に著しい骨添加が認められ、添加骨の厚さと骨の外径は投与後2週で対照骨に比べて有意に増加していた。一方、添加された骨組織の骨表面には、骨芽細胞の増加とともに破骨細胞の著しい数の増加が認められ、骨形成とともに骨吸収も亢進している像が観察された。この破骨細胞数の増加もメバスタチン投与後2週目においてすでに有意であった。

以上の事実、移植した骨のモデリング、ないしは、リモデリングの過程において、骨吸収を上回る骨形成が引き起こされたことを意味しており、メバスタチンの投与により、骨吸収と骨形成のバランスが正に転化したことを意味している。

スタチンはBMP-2の遺伝子発現を促進することが報告されている。BMP-2は骨芽細胞の分化誘導を引き起こすことがよく知られているが、破骨細胞前駆細胞を破骨細胞へと分化させることも報告されている。今回

得られた結果は、メバスタチンによる BMP-2 の発現を介したものと解釈される。また、今回の実験では、メバスタチン投与骨の添加骨内に、対照骨に比べてより多くの血管新生が観察された。近年、BMP-2 は VEGF-A の産生を介して脈管形成を促進することが報告されており、この事実も上記の考えを支持している。

以上まとめると、メバスタチンの投与により移植骨の骨形成が促進され、破骨細胞による骨吸収の亢進がみられるにもかかわらず、骨全体は増加することが示された。メバスタチンは高回転型の骨代謝を惹起し、移植骨の骨形成を促進すると考えられる。

## 審 査 結 果 要 旨

骨芽細胞の分化と骨形成に対して、BMP-2 が重要な役割を演じていることが知られている。この BMP-2 遺伝子を発現させる物質を検索した結果、スタチン類がその作用をもつことが報告された。スタチン類はもともと高脂血症治療薬として開発されたものであり、コレステロール生合成系の律速段階酵素、HMG-CoA 還元酵素の阻害剤として、青カビの 1 種からメバスタチンが発見されたことに始まる。近年、高脂血症治療のために、スタチン類を服用している患者の自然骨折リスクが減少しているとの報告があり、スタチン類が骨形成を促進する可能性が高まっている。一方、そのような効果はみられなかったという報告もあり、現在、スタチン類の骨形成促進作用に関しては慎重に評価する必要がある。

本論文は、スタチン類の多くに、骨形成促進作用があることが報告されているが、*in vivo* での報告がほとんどないことから、スタチン類の 1 つであるメバスタチンが、移植骨の骨形成に及ぼす効果について *in vivo* で検討したものである。

研究方法は、生後 7 週齢の近交系マウス (MRL/MpJ) 計 80 匹を使用し、移植骨としてドナーマウスから両側脛骨を摘出し、レシピエントマウスの左右側背部皮下に移植した。各移植骨には浸透圧ミニポンプを各々接続し、一方の移植骨には 10  $\mu$ M メバスタチンを、他方には対照として生理食塩水を持続的に 1 週間から 4 週間局所投与している。その後、移植骨を摘出し、横断組織標本を作製して、HE 染色、TRAP 染色、アザン染色等を施し、組織学的な検索を行っている。

本論文によると、メバスタチン投与骨では外骨膜側に著しい骨添加が認められ、添加骨の厚さは対照骨に比べて有意に増加し、添加骨組織内の骨表面には、骨芽細胞の増加が認められたこと、また、破骨細胞数の著しい増加がみられたという新しい報告がなされている。さらに、メバスタチン投与骨の添加骨組織内には、対照骨に比べて多くの血管新生がみられたと述べられている。

BMP-2 は骨芽細胞への分化誘導を引き起こすほか、破骨細胞前駆細胞を破骨細胞へと分化させることや、血管内皮細胞増殖因子 A (VEGF-A) の産生を介して脈管形成を促進することが報告されている。これらのことから、今回得られた結果は、メバスタチンによる BMP-2 の発現を介したものと考えられ、メバスタチンは高回転型の骨代謝を惹起し、移植骨の骨形成を促進すると考察している。

以上のように、本論文では、メバスタチンの投与により移植骨の骨形成が促進されることが、*in vivo* で示されており、さらに局所投与によっても有効に作用することが示され、基礎的、臨床的に有用な情報をもたらしたものである。よって本論文は博士 (歯学) の学位授与に値するものと認める。